

THESIS

MUNICH

1967

VERHALTEN DER
3. 4. 1. β -SERUM-OXYTOCINASE-
KONZENTRATION
BEI ZUSÄTZLICHER GABE
VON OXYTOCIN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Mina Hedayati

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. R. FIKENTSCHER

Verhalten der
3.4.1.2-Serum-Oxytocinase-Konzentration bei
zusätzlicher Gabe von Oxytocin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mina Hedayati
aus Teheran

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof.Dr. K.SEMM
Coreferent:	Prof.Dr. R.FIKENTSCHER
Dekan:	Prof.Dr. F.HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.67

Meinen lieben Eltern
in tiefer Dankbarkeit
gewidmet

A) Einleitung

B) Literatur

1. Begriff der Serum-Oxytocinase
2. Chemie der Serum-Oxytocinase
3. Bestimmung der Serum-Oxytocinase
4. Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase
5. Gewebe-Oxytocinase
6. Klinische und geburtshilfliche Bedeutung
der Serum-Oxytocinase

C) Material und Methodik

D) Versuchsergebnisse

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

Lebenslauf

A) Einleitung

Die Kenntnis einer Vielzahl hormoneller und fermentaktiver Vorgänge im menschlichen Organismus ist vorwiegend die Errungenschaft unseres Jahrhunderts. Wissenschaftliche Medizin und Chemie bemühten sich, rein mechanisch-physikalische Vorstellungen hinter sich zu lassen, um Schritt für Schritt in den komplizierten Mechanismus enzymatisch gesteuerter Stoffwechselvorgänge einzudringen. Zunehmende Kenntnis über die Wechselbeziehungen zwischen Hormonen und Enzymen eröffnet der Klinik neue therapeutische Anwendungsmöglichkeiten von bisher nicht übersehbarem Nutzen.

Im großen Rahmen der schwangerschaftsbedingten Stoffwechselveränderungen des mütterlichen Organismus spielt die Oxytocinase eine nicht unbedeutende Rolle. Auch heute noch gibt es das Problem des induzierten und spontanen Weheneintritts; ein Anlaß zu einer Vielzahl von Theorien. Der Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt macht dabei keine Ausnahme.

Die Serum-Oxytocinase wurde in den vergangenen Jahrzehnten hinsichtlich Entstehungsort, chemischen Eigenschaften, Wirkungsweise und Bedeutung bekannt. Wir sehen ihre Hauptaufgabe in einem Schutz der schwangeren Gebärmutter vor dem kontraktionsfördernden und damit wehenauslösenden Hypophysenhinterlappenhormon. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Wechselbeziehungen zwischen dem Oxytocin und dem Puffersystem der Oxytocinase.

B) Literatur

1. Begriff der Serum-Oxytocinase

FEKETE (5) konnte bereits 1930 bei in vitro-Versuchen am isolierten graviden Meerschweinchenuterus erstmals nachweisen, daß ein dem Serum hochschwangerer Frauen zugesetztes Oxytocin einen deutlichen Aktivitätsverlust erleidet, bzw. seine Uteruswirksamkeit völlig verliert. Diesen Effekt konnte er bei Verwendung von Normalseren nicht beobachten.

In weitergehenden Experimenten untersuchte FEKETE (6) das Verhalten von Blutserum und zugesetztem Hypophysenhinterlappenhormon in verschiedenen Stadien der Gravidität. Dabei fand er, daß die kontraktionsauslösende Wirkung des zugegebenen Oxytocins sich mit zunehmendem Schwangerschaftsalter vermindert: 2 ml Serum - am Ende der Tragzeit gewonnen - machten innerhalb von 2 Stunden eine VÖGTLIN-Einheit (V.E.) Hypophysin vollkommen unwirksam, während von der gleichen Menge Serum um so geringere Bruchteile einer V.E. inaktiviert wurden, je jünger die Schwangerschaft war. FEKETE schloß aus diesen Versuchen, daß das Hypophysin (Oxytocin) durch Schwangerenserum

auf bisher nicht geklärte Weise umgebaut werde und dadurch seinen kontraktionsfördernden Effekt auf den Uterus verlöre. Auf Grund einer falschen Arbeitshypothese und in damaliger Unkenntnis der fermentativen Vorgänge brach FEKETE hier seine Versuche hinsichtlich der Oxytocin-Inaktivierung ab. Erst 10 Jahre später untersuchten WERLE und Mitarbeiter (39, 40, 41) diese Reaktion näher. Zu zahlreichen Versuchen am isolierten Meerschweinchenuterus stellten sie fest, daß ab dem 16. Tag post conceptionem im Blutserum schwangerer Frauen ein Oxytocin-inaktivierendes Prinzip auftritt, welches mit dem Alter der Gravidität gleichmäßig zunimmt und zur Zeit der Geburt sein Maximum erreicht. 3 bis 4 Wochen später verschwindet dieses Ferment wieder völlig aus dem Blut. Im Schwangerenurin ist dieses Ferment nicht nachweisbar. Auf Grund seines chemischen Verhaltens wurde dieses als Ferment charakterisierte Oxytocin-abbauende Prinzip Oxytocinase benannt. Bemerkenswert ist, daß das Enzym ausnahmslos im Schwangerenserum beim Menschen und Menschenaffen (42) nachgewiesen werden konnte, also nur bei Primaten mit einer Plazenta haemochorialis olliiformis. Auch der menschliche

Föt und das Fruchtwasser sind frei von Oxytocinase (-5).

2. Chemie der Serum-Oxytocinase:

Im Jahre 1941 veröffentlichten E.WERLE, A.HEVELKE und K.BUTHMANN (42) ihre Untersuchungen über das Verhalten und die Chemie des Oxytocin-abbauenden Prinzips im Blut.

Die Oxytocinase ist nicht dialysierbar, d.h. die Aktivität der Oxytocinase bleibt bei 24-60 stündiger Dialyse gegen fließendes Wasser praktisch unverändert. Sie ist ferner ein hochmolekulares, thermolabiles Enzym mit einem ausgeprägten Wirkungsoptimum zwischen P_H 6,5 und 7,5. Es ist unter sterilen Verhältnissen bei 10^0 haltbar. Die Inaktivierung des Oxytocins ist daher abhängig von P_H , Temperatur und folgt einer Zeitreaktion: In einer bestimmten Zeiteinheit wird stets nur der gleiche Bruchteil des Hormons abgebaut. Längeres Kochen zerstört die Oxytocinase irreversibel, durch 3stündiges Erwärmen auf 57^0C wird sie jedoch nur um 30 % in ihrer Aktivität gemindert. Trocknet man das Serum mit Aceton und Äther und löst den erhaltenen Rückstand wieder auf, so ist

keine Fermentaktivität mehr nachweisbar. Durch Zusatz von Gluthation und Cystein ist das Ferment jedoch zu reaktivieren. Ascorbinsäure ist dabei unwirksam.

Durch Zugabe von Gluthation oder Cystein zu Normalseren von Frauen oder Männern, wird dieses ebenfalls aktiviert, Oxytocin abzubauen. Das bedeutet, daß das Trägerprotein eines Oxytocin-abbauenden Prinzips stets im Blutserum vorhanden ist.

Dieses ist auch in der Frauenmilch enthalten, wie sich aus der Aktivierbarkeit derselben mit Cystein oder Gluthation ergibt. Hemmungsversuche der Oxytocinase mit Blausäure, Natriumpyrophosphat, Quecksilberchlorid, Semicarbazid, Schwefelwasserstoff, Mangan, Cobalt, Magnesium und dem Trypsinhemmkörper aus Eiklar verliefen negativ. PAGE (15) beschreibt, daß das Oxytocin auch durch Hefe-Aminopolypeptidasen zerstört wird.

Nachdem durch die Dialysierungsversuche die Serum-Oxytocinase als ein hochmolekularer Eiweißkörper bekannt war, versuchten WERLE und SEMM (43) sie in die Albumin- oder Globulinreihe einzuordnen.

Bei der Elektrophorese erscheint das Ferment jedoch im Bereich der Trennungslinie zwischen beiden Eiweißfraktionen, am kathodischen Rande des Albuminstroms, angelehnt an die α_1 -Globulinfraktion.

Gleichzeitig gaben TUPPY und DU VIGNEAUD (30, 35) - unabhängig voneinander - die Struktur des Oxytocins als ein cyclisch gebautes Octapeptid mit folgender Zusammensetzung an:

Cystein - Tyrosin - Isöleucin - Glutamin (NH_2) - Asparagin

(NH_2) - Cystein - Prolin - Leucin - Glycin (NH_2).

Hierbei sind die beiden Cysteinreste durch eine S - S Brücke gekoppelt. Versuche von SEMM (7) schlossen jedoch eine fermentative Aufspaltung des Oxytocinmoleküls durch die Oxytocinase an der S - S Brücke aus. Da das Oxytocin als Octapeptid deklariert worden war, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei der Oxytocinase um eine Peptidase handelt. TUPPY und WINTERSBERGER (32) wiesen eine Spaltung des Oxytocinmoleküls durch die Oxytocinase an der Cystein-Tyrosin-Brücke nach.

Nach SMITH (27) aber sind die Peptidasen ganz all-

gemein nur bei Verbindung mit zweiwertigen Metallen wirksam. Daher wurde von WERLE und SEMM (43) überprüft, ob die Oxytocinase durch Zugabe von Metallkomplexbildnern zum Reaktionsgemisch inaktiviert werden kann. Zur Komplexbildung verwendeten sie Äthylendiamintetraacetat (di-natrium-dihydrogen-äthylendiamintetraacetat) = Idrenal III oder 8-Oxycholin. Nach Zugabe dieser Substanzen verliert das Schwangerenserum seine Oxytocin-abbauende Fähigkeit (im Zusammenhang mit einer Zeitreaktion) nahezu vollständig. Offensichtlich binden diese Komplexbildner ein Metallatom, das für die Oxytocinwirkung notwendig ist. Durch Zugabe von zweiwertigen Metallionen (Zn^{++} , Co^{++} und Mn^{++}) wird das Ferment reaktiviert. TUPPY und Mitarbeiter leisteten weitere aufklärende Arbeiten zur Chemie der Serum-Oxytocinase (28, 31, 33, 37, 38).

TUPPY und NESVADBA (31) bezeichneten die Oxytocinase als Aminopeptidase, da das Enzym den amino-terminalen Aminosäurerest des Oxytocinmoleküls abspaltet. Für diese Annahme sprach vor allem die Beobachtung von MÜLLER-HARTBURG, NESVADBA und TUPPY (14):

Das synthetische Aminopeptidasesubstrat, 1-Cystin-bis-para-Naphtylamid enthält ebenso wie das Peptidhormon Oxytocin einen N-terminalen Halbcysteinrest. Mit diesem

offenbar spezifischen Substrat, das von Amino-peptidasen sowie Schwangerenserum unter Abspaltung von para-Naphtylamin hydrolysiert wird, konnte eine im Schwangerenserum gegenüber dem Normalserum erhöhte Amino-peptidaseaktivität nachgewiesen werden.

Die Versuche von WINTERSBERGER und TUPPY (37) zeigten, daß bei der Ionenelektrophorese von Schwangerenserum in Stärkegel zwei Banden deutlich wurden, von denen nur eine - nämlich die der Serum-Oxytocinase entsprechende - in der Lage war, das l-Cystin-bis-para-Naphtylamid zu spalten.

Ein weiterer Beweis für die Identität der Serum-Oxytocinase mit einer Amino-peptidase wurde von STOKLASKA und WINTERSBERGER (28) beigebracht, indem sie Amino-peptidasen 2300-4500 fach anreicherten und damit ein gleiches Verhalten gegenüber Oxytocin und l-Cystin-bis-para-Naphtylamid feststellten, wie bei unfraktionierten Schwangerenserum.

Diese und weitere Arbeiten, insbesondere auch die von WINTERSBERGER, TUPPY und STOKLASKA (38) rechtfertigen die Ansicht, daß die Oxytocinase chemisch als eine Amino-peptidase aufzufassen ist.

3. Bestimmungsmethoden der Serum-Oxytocinase:

Die Bestimmung der Oxytocinase-Aktivität erfolgte bis vor etwa 10 Jahren indirekt durch Messung des Wirksamkeitsverlustes, den Oxytocin bei Inkubation mit dem zu prüfenden Serum erleidet; der verbliebene Oxytocinrest wurde biologisch am isolierten Rattenuterus ermittelt. Erstmals verwendeten DALE und LAIDLAW 1912 (4) den isolierten virginellen Meerschweinchenuterus zur quantitativen Bestimmung des Oxytocins. Die Messgenauigkeit dieser Methode war wegen der gleichzeitig bestehenden Histaminempfindlichkeit des Meerschweinchenuterus nur unzureichend. Die später von TRENDLENBURG (29) angegebene Standardisierungsmöglichkeit am isolierten Schafuterusstreifen ergab eine Genauigkeit von $\pm 20\%$. MIURA (13) gelang der Nachweis von Oxytocin in der Cerebrospinalflüssigkeit erstmalig am Rattenuterus. PAGE (16) konnte die Oxytocinase-Aktivität des Schwangerserums am isolierten Rattenuterus mit 25 %iger Genauigkeit bestimmen. Später vervollkommeten WERLE und SEMM (45 und 18) diese Methode bis zu einer für biologische Messungen ungewöhnlichen Genauigkeit von $\pm 5\%$.

TUPPY und NESVADBA (31) entwickelten eine Methode zur chemischen Bestimmung der Serum-Oxytocinase: Im 1-Cystin-bis-para-Naphtylamid hatte man ein Substrat gefunden, das der Oxytocinase höchstwahrscheinlich dieselbe Brücke zur Spaltung bietet, wie sie im natürlichen Oxytocin vorliegt.

Während der Abbau des Oxytocins durch die Oxytocinase zu keinen Spaltprodukten führt, die auf einfachem Weg chemisch quantitativ nachzuweisen wären, ist der durch das Enzym abgespaltene Naphtylrest nach Diazotierung spektralphotometrisch quantitativ erfassbar.

4. Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase:

Da die Serum-Oxytocinase ausschließlich im Serum schwangerer Menschen- und Rhesusaffen nachgewiesen werden konnte, die sich als Primaten I. Ordnung morphologisch und histologisch durch eine besondere Plazentaform auszeichnen, vermutete PAGE (15) bereits 1946 die Bildungsstätte dieses Enzyms im synzytialen Trophoblasten. Das Fehlen der Serum-Oxytocinase im foetalen Serum erklärte er mit der Größe des Proteinmoleküls, das die Plazentaschranke nicht zu durchdringen vermag.

CARBALLO und MENDEZ-BAUER (3) diskutierten ebenfalls einen placentaren Ursprung der Serum-Oxytocinase. Erhärtet wurden diese Vermutungen durch biochemische Untersuchungen von SEMM (17) an Blasenmolengewebe. Diese zeigten, daß die Serum-Oxytocinase sowohl in der Flüssigkeit der Bläschen als auch im Molengewebe selbst nachzuweisen ist, gelegentlich sogar in einer höheren Konzentration als im dazugehörigen Blutserum.

SEMM und WAIDL (25) konnten den Entstehungsort der

Oxytocinase nun auch histochemisch sichern. Als
enzymbildende Gewebsformation wurde dabei mit
großer Wahrscheinlichkeit der Synzytiotrophoblast
der Plazenta ausgemacht.

5. Gewebe-Oxytocinasen

Das ausschließliche Vorkommen der Oxytocinase im Serum schwangerer Frauen und trächtiger Rhesusaffen veranlaßten WERLE und SEMM (19, 46) dieses Enzym als schwangerschaftsspezifisch für Primaten I. Ordnung anzusehen. Um Verwechslungen mit den im folgenden Abschnitt beschriebenen, ebenfalls Oxytocin-inaktivierenden Enzymen zu vermeiden, wurde von SEMM vorgeschlagen (19), die nur im Serum von Primaten vorkommende Oxytocinase als 3.4.1.- Serum-Oxytocinase zu bezeichnen.

Bevor PAGE (15) erstmalig in Erythrocytenhämolysaten ein Oxytocin-abbauendes Prinzip fand, berichteten GULLAND und MACRAE (9), daß Aufbereitungen verschiedener Hefen, die Dipeptidase, Aminopolypeptidase und Proteinase enthalten, fähig sind, das Oxytocin in relativ kurzer Zeit bis auf minimale Reste abzubauen. Die Autoren machten jedoch keines der genannten Enzyme für den Inaktivierungsprozess allein verantwortlich. Man schrieb diese Wirkung vielmehr einem vierten, bisher unbekannten Ferment zu.

Später konnten LARSON (12) und JONES und SCHLAPP (10) feststellen, daß Gewebeextrakte aus Leber, Niere, Milz, Muskel und Blut von Hunden und Katzen imstande sind, die pressorische und oxytocische Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons herabzusetzen oder zu inaktivieren. Auch in Schweineovarien konnten FRIED und WÜST (7) ein Oxytocin-abbauendes Prinzip nachweisen. Dieses Enzym erwies sich gegenüber der Serum-Oxytocinase als sehr labil und unbeständig.

WERLE und SEMM (43), sowie WERLE, SEMM und ENZENBACH (46) untersuchten die von PAGE aufgeworfene Frage, ob das in Erythrocytenhämolysaten aktive Prinzip eventuell mit der Serum-Oxytocinase identisch sei. Die Autoren konnten nachweisen (43, 46), daß das Enzym im Plasma der Erythrocyten frei gelöst und nicht an das Stroma gebunden ist und auch die Erythrocytenmembran nicht zu durchdringen vermag. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß der Oxytocinase aus Erythrocyten und aus anderen untersuchten Geweben der für die Serum-Oxytocinase charakteristische Hemmeffekt mit Metallkomplexbildnern (z.B. Dinatrium-dihydrogen-äthylendiamin-tetraacetat) fehlt. Ein Unterscheidungsmerkmal unspezifischer Proteasen gegenüber der schwanger-

schaftsspezifischen Amino-peptidase.

Über die Oxytocin-abbauende Fähigkeit in Organextrakten von frischen menschlichen Föten berichten WIENDL und SEMM (36). Sie stellten fest, daß die Extrakte von Erythrocyten, Niere, Leber und Plazenta die höchste Oxytocinase-Aktivität aufwiesen; in geringer Konzentration wurde sie in Milz, Herzmuskel, Lunge und Haut gefunden; ihren niedrigsten Wert erreichte sie im Gehirn. In Nabelschnurextrakten fehlte das Enzym völlig. Zum Unterschied von der schwangerschaftsspezifischen Serum-Oxytocinase ließen sich die einzelnen fötalen Organ-Oxytocinasen mit Metallkomplexbildnern in ihrer Wirksamkeit nicht oder nur wenig beeinflussen. Chemisch muß ihnen somit ein andersartiger Aufbau zugrunde liegen. Lediglich eine im Gehirn gefundene Oxytocin-abbauende Fähigkeit war - wie die Serum-Oxytocinase - durch Metallkomplexbildner inaktivierbar.

SEMM und WIENDL (26) kommen in weitergehenden Arbeiten zu dem Schluß, daß im menschlichen Organismus mehrere Oxytocin-abbauende Prinzipien vorkommen, die mit der für die Schwangerschaft spezifischen Serum-Oxytocinase jedoch nicht identisch sind.

6. Klinische und geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase:

Klinische Bedeutung gewinnt die Serum-Oxytocinase durch die Tatsache, daß in tausend untersuchten Fällen kein Schwangerenserum gefunden wurde, in welchem die Oxytocinase-Aktivität nicht hätte nachgewiesen werden können. SEMM (19) bezeichnete daher dieses allein im Blut schwangerer Frauen auftretende Enzym als "schwangerschaftsspezifisch".

Das regelmäßige Erscheinen der Serum-Oxytocinase im Blut schwangerer Frauen kurz nach Eintritt der Schwangerschaft und der Anstieg der Fermentaktivität mit zunehmendem Schwangerschaftsalter veranlaßte bereits PAGE (16), daraus einen "Blut-Schwangerschaftstest" zu entwickeln. Während dieser erste Test noch große Ungenauigkeiten hinsichtlich des Alters der Frucht aufwies, konnten WERLE und SEMM (45) mit Hilfe einer verbesserten Bestimmungsmethode am isolierten Rattenuterus die Diagnosesicherheit mit 80 % ab der dritten Schwangerschaftswoche und 100 % vom zweiten Schwangerschaftsmonat an, bedeutend erhöhen. Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber anderen Testmethoden liegt in einem konstanten Anstieg der Fermentaktivität bei zunehmendem Schwangerschaftsalter.

Somit erlaubt die Bestimmung der Serum-Oxytocinase nicht nur eine undifferenzierte Schwangerschaftsdiagnostik, sondern auch eine weitgehende Festlegung der Schwangerschaftsdauer. Da bisher der Anstieg der Serum-Oxytocinase-Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft stets aus Einzelwerten verschiedener Schwangerschaften rein summarisch ermittelt wurde, stellten SEMM und BERNHARD (23) Summenkurven aus einer großen Zahl individueller Patientenkurven auf, die sich jeweils aus mehreren Einzelbestimmungen bei derselben Schwangerschaft ergaben. Die Summenkurve wurde dann nach dem Lebensalter der Patientin, nach der Zahl der Geburten und nach Schwangerschaften mit Toxikosen aufgegliedert. Dabei zeigte sich eine mit zunehmendem Alter der Schwangeren und bei Multiparae gegenüber der Norm vergrößerte Streuung der Oxytocinwerte. Vergleichende Aktivitätsbestimmungen an gesunden Schwangeren und Gestose-Patientinnen (2) zeigten einen deutlich verminderten Anstieg bei Gestosen. Da die Serum-Oxytocinase mit großer Wahrscheinlichkeit plazentaren Ursprungs ist, wird der geringere Aktivitätsanstieg mit einer verminderten Stoffwechselleistung der Gestoseplazenta im Zusammenhang gebracht. SEMM beobachtete bei einer gestörten Schwangerschaft im Sinne eines Abortus ebenfalls von der Norm abwei-

chende Oxytocinasewerte.

Von besonderem Interesse ist die Bestimmung des Enzyms daher anlässlich der Diagnostik bei Missed abortion. SEMM (21) stellte fest, daß die Oxytocinase-Konzentration hier unter dem für das angegebene Alter der Gravidität zu erwartenden Wert liegt und außerdem bei mehreren, in Abständen von einigen Wochen durchgeführten Bestimmungen keinen Aktivitätsanstieg mehr erkennen läßt.

SEMM und BERNHARD (24) beobachteten bei Fällen von Abortus imminens in der Überwiegenden Mehrzahl eine Steigerung des Serum-Oxytocinase-Spiegels nach Gestagen-Verabreichung. Da die Serum-Oxytocinase ein Produkt der Stoffwechselleistung der Synzytiotrophoblasten darstellt, sahen sich die Autoren zu der Annahme berechtigt, daß die zugeführten Gestagene den Stoffwechsel der Plazenta anregen.

SEMM (20, 21) sieht die geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase vor allem in einer Schutzfunktion des schwangeren Uterus vor dem wehenauslösenden Einfluß des Oxytocins. Mit fortschreitender Gravidität baut der Schwangerenorganismus ohne Zweifel zum Schutz der Frucht ein Fermentsystem auf, das sich speziell

gegen das Oxytocin richtet. Mit dem Wachstum der Frucht und der konstant steigenden Oxytocinase-Konzentration wird im Blut der Schwangeren immer mehr Oxytocin zerstört und der Uterus dieser Hormonwirkung entzogen.

"Von dem Gleichgewichtszustand der Oxytocinase-Produktion der Frucht und der Oxytocinausschüttung des Hypophysenhinterlappens, bzw. von der Aufhebung dieses Gleichgewichtszustandes wird es wesentlich abhängen, ob und wann die Wehentätigkeit in Gang kommt". Reaktionskinetischen Messungen zufolge kann die Oxytocinase das Oxytocin aus zeitlichen Gründen nicht restlos auf dem Wege von der Hypophyse bis zum Uterus abfangen. Ein wesentlicher Teil der Schutzfunktion spielt sich zweifellos an der Uterusmuskelzelle direkt ab. So ergaben Messungen von JUNG (10a), daß Oxytocin mit seiner depolarisierenden Eigenschaft an der Uterusmuskel-Zellmembran selbst angreift.

Es besteht daher die Möglichkeit, daß im Bereich der Muskelzelle nicht nur Oxytocin gespeichert, sondern auch Oxytocinase vermehrt angereichert werden kann. Der erhöhte Gehalt des schwangeren Uterusmuskels spräche für diese Vermutung.

Die Annahme, daß der Serum-Oxytocinase durch einen praenatalen Aktivitätsabfall ein geburtseinleitender

Effekt zukommt, fand BERNHARD (1) anhand vergleichender Aktivitätsbestimmungen im Blut und in der Plazenta am Ende der Tragzeit nicht bestätigt. SEMM (20) sieht in der hohen Oxytocinase-Konzentration gegen Ende der Schwangerschaft eine weitere Schutzfunktion der Oxytocinase. Er zieht die Möglichkeit streßartiger Umwelteinflüsse in Betracht, durch welche das im Hypophysenhinterlappen gespeicherte oxytocische Prinzip plötzlich in größerer Menge in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Würde der Hemmmechanismus in Form eines höheren Oxytocinase-Spiegels fehlen, so könnte ein derartiger Hormonstoß zum abrupten Tonusanstieg der Uterusmuskulatur, ja zur Ruptur derselben führen.

Zweifellos stellt dieser Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt die Ausgangslage dar, die ausschlaggebend dafür ist, wie eine zusätzlich gegebene Oxytocindosis wirkt.

Offenbar spielt hier die Oxytocinase die Rolle eines Puffers. SEMM (22) konnte nachweisen, daß 1 ml Schwangerserum mens X innerhalb von 10 Minuten ca. 1,5 I.E. Oxytocin abbauen. Die Oxytocinase zeigt bei diesem Prozess keinen wesentlichen Aktivitätsverlust. Das intravenös oder intramuskulär gegebene Oxytocin kommt mit einer größeren Serummenge zusammen und wird dementsprechend rasch abgebaut. Daher erreicht das injizierte

Oxytocin den Uterus nur in einer entsprechend geringen Konzentration. So wird verständlich, daß vor dem physiologischen Weheneintritt durch eine einmalige Oxytocingabe in der Regel keine Wehentätigkeit ausgelöst werden kann.

Hat demgegenüber die spontane Wehentätigkeit bereits begonnen, so kann diese auch durch eine einmalige Oxytocininjektion verstärkt werden.

Im Zusammenhang mit dem Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt interessiert in der vorliegenden Arbeit die Frage, ob bei bestehender Wehentätigkeit zusätzliche Oxytocin-gaben die Oxytocinase-Aktivität des Schwangerenblutes meßbar beeinflussen.

C) Material und Methode

Untersucht wurde das Verhalten der Serum-Oxytocinase vor und nach der Verabreichung von synthetischem Oxytocin (Präparat "Syntocinon" der Firma Sandoz AG). Bei 60-gesunden Erst- und Mehrgebärenden wurde unter der Geburt, d.h. während der Wehentätigkeit in unterschiedlich großen Zeitabständen jeweils zweimal vor und zweimal nach Applikation eines Wehenmittels die Oxytocinase-Aktivität chemisch bestimmt.

Ausführung:

Der Gebärenden werden in unterschiedlich großen Zeitabständen, bis zu 140 Minuten vor, bzw. 120 Minuten nach Zufuhr von 1 ml (3 V.E.) Syntocinon intramuskulär jeweils 5 ml Nativblut entnommen. Das Venenblut wird nach der Gewinnung zentrifugiert. Dabei darf der zur Verwendung gelangende Überstand nicht hämolytisch sein, da das in den Erythrozyten vorkommende Ferment die Reaktion beeinflussen kann. Man läßt daher das Cubitalvenenblut direkt in das Zentrifugenglas tropfen und beginnt sofort mit seiner Verarbeitung. Die Bestimmung der Oxytocinase-Aktivität erfolgt chemisch.

Der Nachweis des Enzyms beruht auf der Abspaltung von β -Naphthylamin aus 1-Cystin-bis-para-Naphthylamid (13). Der fermentativ abgespaltene Naphthylrest läßt sich zu einem blauen Farbstoff diazotieren und spektralphotometrisch quantitativ erfassen. Zwischen der eingesetzten Menge β -Naphthylamin und der gemessenen Extinktion besteht direkte Proportionalität. Aus den Extinktionswerten werden anhand einer Eichkurve die freigesetzten mg β -Naphthylamin für 100 ml Serum direkt ermittelt (14, 31).

Reagentien:

Substrat Lösung: 135 mg 1-Cystin-di- β -naphthylamid gelöst in 50 ml 0,012 n HCl werden ad 100 ml mit aqua dest. aufgefüllt. Veronal-Natrium Puffer nach MICHAELIS, eingestellt auf pH 7,9. 10 %ige Trichloressigsäure; 0,36 n HCl; 1 %ige Natriumnitritlösung; 2 %ige Ammoniumsulfaminatlösung; 0,1 %ige wässrige Lösung von N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin-di-hydrochlorid; Acetonum p.a.

Bestimmung der Fermentaktivität:

0,3 ml Serum + 0,45 ml aqua dest. + 1,5 ml Pufferlösung,

davon in je zwei Gläser 0,75 ml + 0,25 ml Substratlösung. Eine Probe wird sofort mit 1,0 ml Trichloressigsäure inaktiviert und läuft als Kontrollwert weiter. Schütteln der Reaktionsmischung 240 Minuten bei 37°C im Wasserbad und anschließende Unterbrechung der Reaktion durch Zugabe von 1,0 ml Trichloressigsäure. Abzentrifugieren der Trübung und Vermischung von 1,0 ml des klaren Überstandes mit 9,0 ml einer Mischung von 2 Volumenteilen 0,36 n HCl und 1 Volumenteil Aceton. Die weitere Aufarbeitung erfolgt in der Dunkelkammer bei Rotlicht. Zugabe von 1,0 ml Natriumnitrit (schütteln), 5 Minuten später 1,0 ml Ammoniumsulfaminat (Schütteln bis Gasentwicklung beendet) und 5 Minuten später 1,0 ml L- (1-Naphtyl)-äthylendiamin. Diese Lösungen werden im Dunkeln bei 37°C inkubiert, bis die maximale Intensität des blauvioletten Farbstoffes entwickelt ist. Anschließend kolorimetrische Bestimmung der Blaufärbung in Cuvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm bei einer Wellenlänge von 565 mμ.

D) Besprechung der Versuchsergebnisse

Zu den Abbildungen 1-49 werden alle, der Arbeit zugrunde liegenden Fälle graphisch dargestellt. Aus dem Koordinatensystem wird die Aktivität der Serum-Oxytocinase in zeitlicher Relation zur Oxytocingabe ersichtlich.

Die Ordinate kennzeichnet die Konzentration des Enzyms in mg- β -Naphthylamid; der Zeitpunkt der intramuskulären Applikation von 1 ml Syntocinon wird auf der Abszisse als Nullpunkt angegeben. Jede Kurve setzt sich aus 4 Einzelbestimmungen zusammen. Jeweils zwei Werte geben die Konzentration der Oxytocinase in Minuten ante und post injektionem wieder.

Die Gesamtzahl aller untersuchten Fälle wurde zunächst ohne Berücksichtigung des Lebensalters der Patientinnen - lediglich nach Zahl der vorausgegangenen Geburten gegliedert.

Die Abbildungen 1-23 zeigen als Einzelkurven die Aktivitätsbestimmungen bei 23 Erstgebärenden. Die Abbildungen 24-37 geben die Enzymkonzentration bei 14 II. Parae, die Abbildungen 38-43 bei 6 III. Parae und die Abbildungen 44-49 bei 6 IV. Parae wieder.

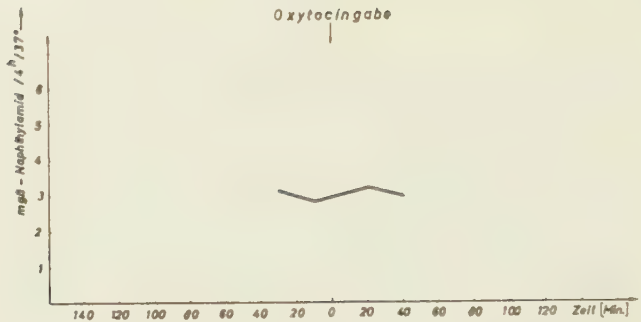


Abb. 1: 37-jährige I Para am 237. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.



Abb. 2: 31-jährige I Para am 277. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

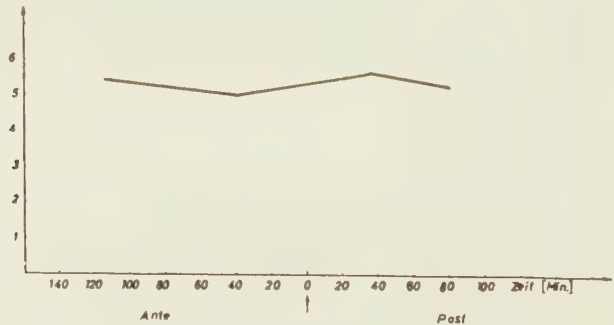


Abb. 3: 16-jährige I Para am 294. Tag post menstruationem.
Einleitung: 4 I.E. Syntocinon in 500 ml Glukose,
10 Tropfen pro Minute.

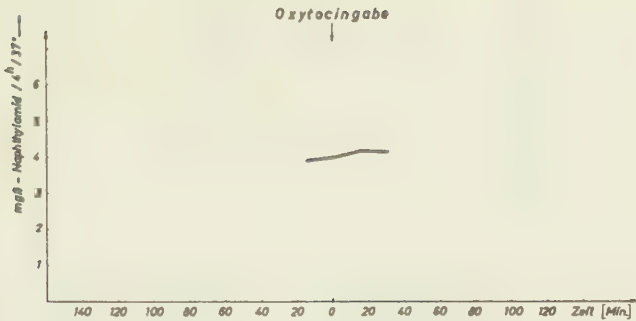


Abb. 4: 30-jährige I Para am 280. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

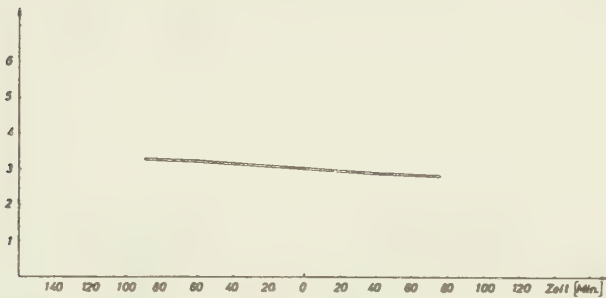


Abb. 5: 30-jährige I Para am 283. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

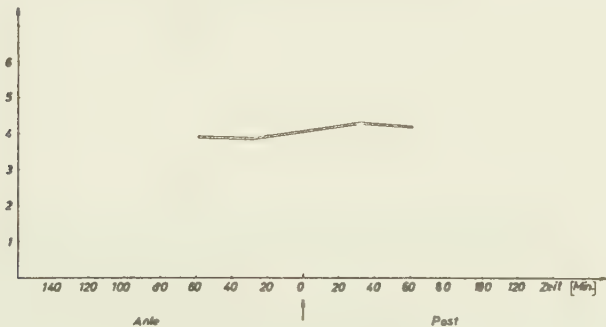


Abb. 6: 31-jährige I Para am 298. Tag post menstruationem.
Einleitung: 9 VE. Oxytocin in 500 ml Glukose,
20 Tropfen pro Minute.

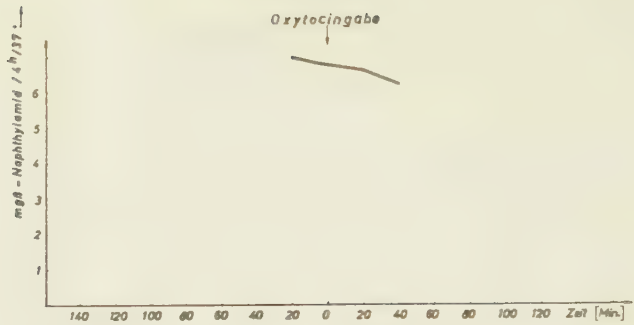


Abb. 7: 24-jährige I Para am 277. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Orastin i.m.

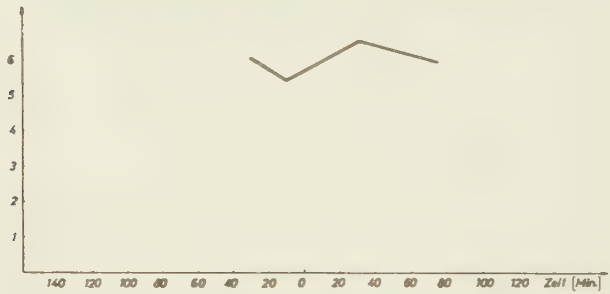


Abb. 8: 25-jährige I Para am 281. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

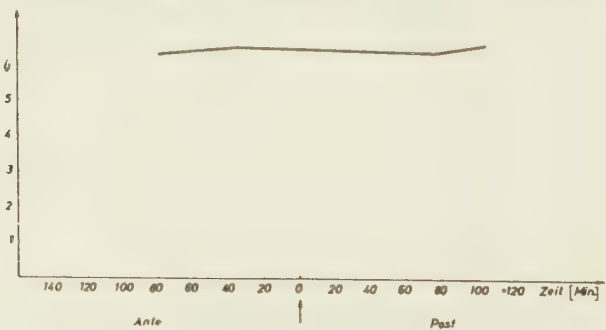


Abb. 9: 30-jährige I Para am 282. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

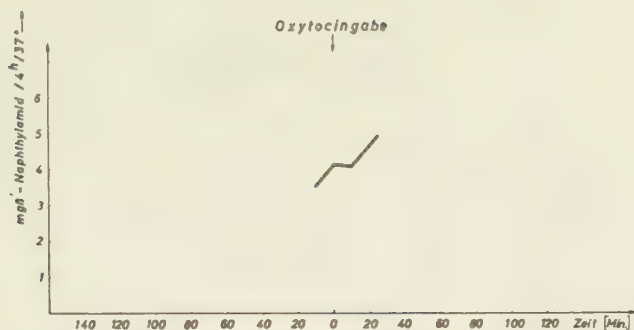


Abb. 10: 23-jährige I Para am 275. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Oxytocin i.m.

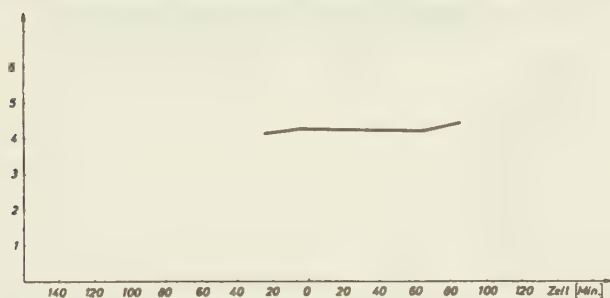


Abb. 11: 24-jährige I Para am 296. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.

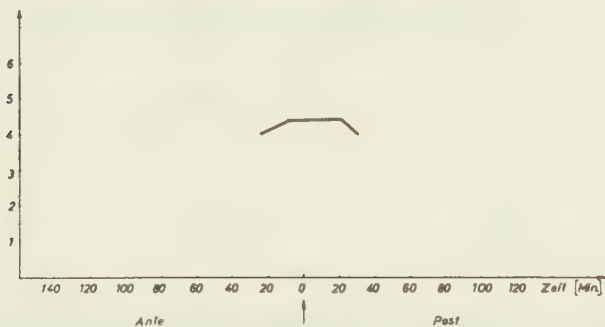


Abb. 12: 24-jährige I Para am 268. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Oxytocin i.m.

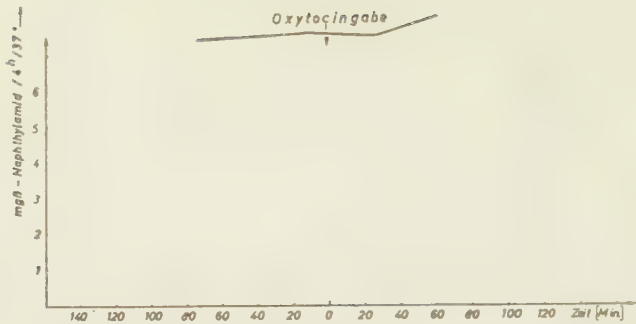


Abb. 13: 20-jährige I Para am 278. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

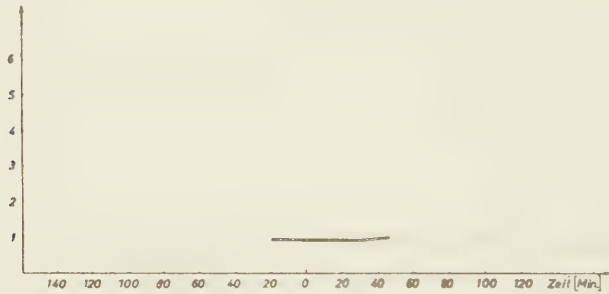


Abb. 14: 20-jährige I Para am 284. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin.

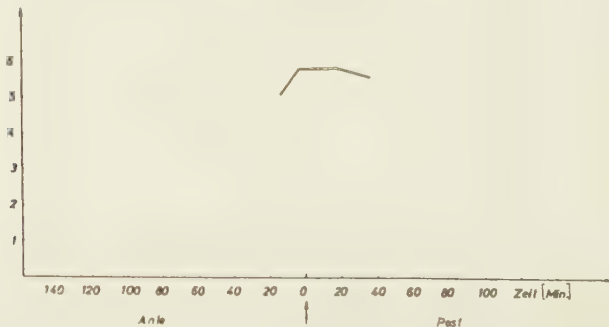


Abb. 15: 20-jährige I Para am 280. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

- 33 -

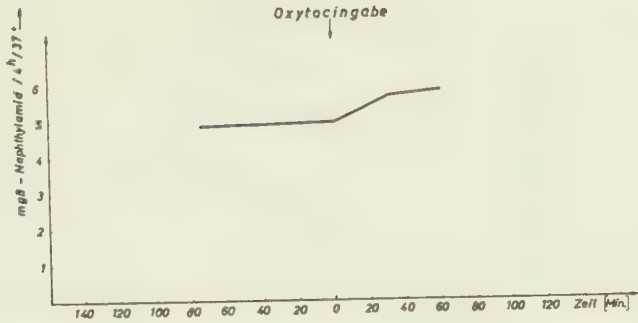


Abb. 16: 20-jährige I Para am 292. Tag post menstruationem.
Einleitung: Oxytocin Dauertropfinfusion; 3 ml
Oxytocin in 500 ml Glukose.

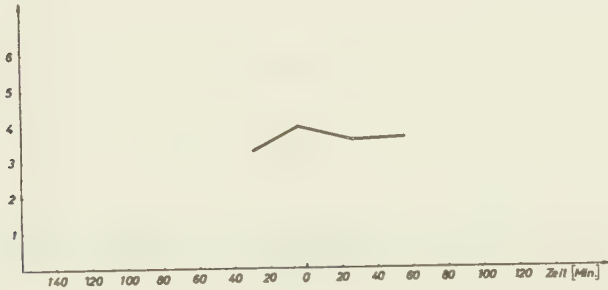


Abb. 17: 22-jährige I Para am 282. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

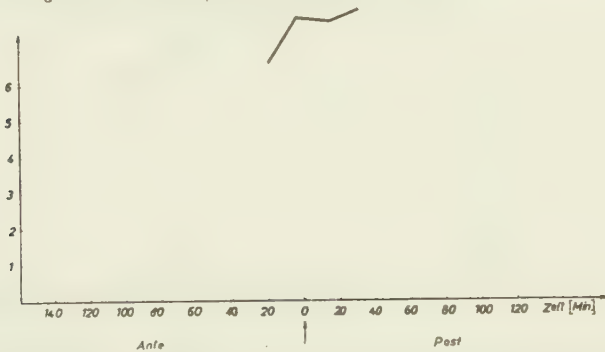


Abb. 18: 23-jährige I Para am 276. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

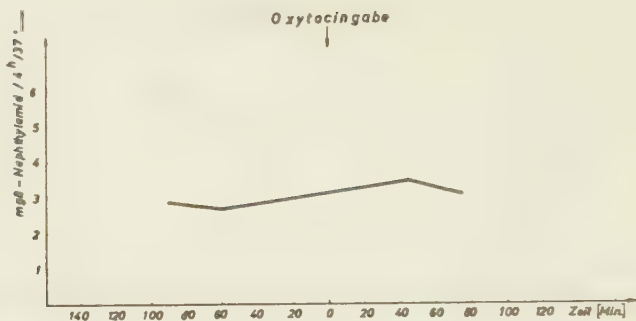


Abb. 19: 19-jährige I Para am 279. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

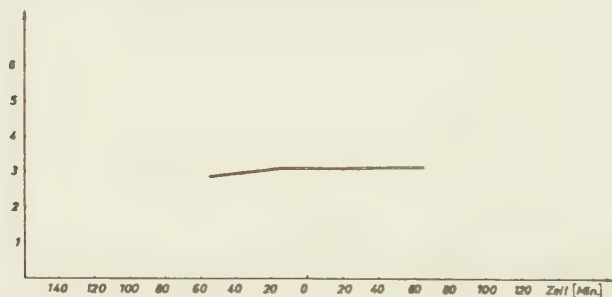


Abb. 20: 19-jährige I Para am 295. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.

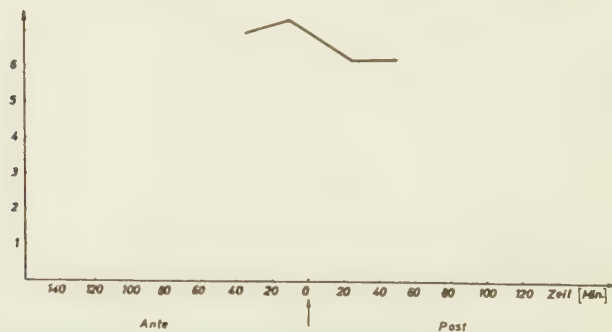


Abb. 21: 20-jährige I Para am 288. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

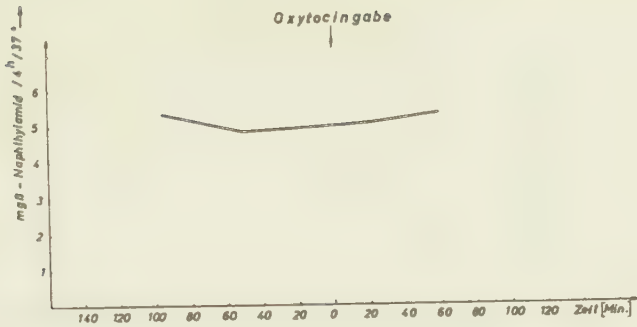


Abb. 22: 18-jährige I Para am 267. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

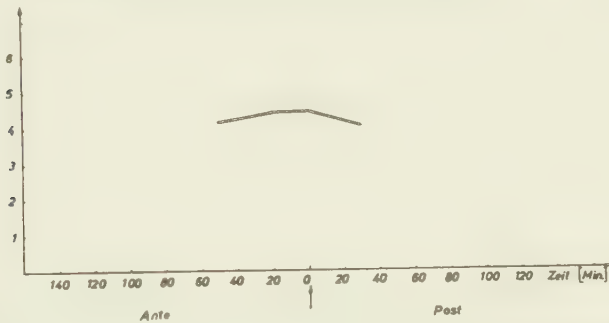


Abb. 23: 28-jährige I Para am 292. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

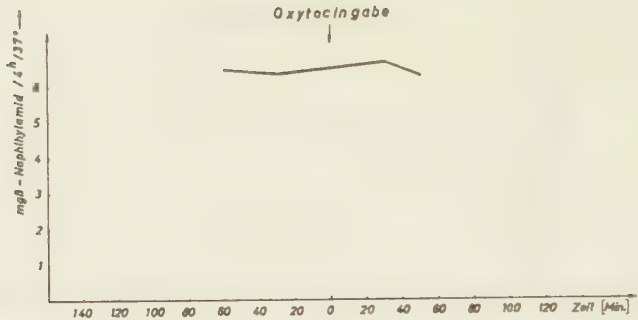


Abb. 24: 19-jährige II Para am 297. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion.

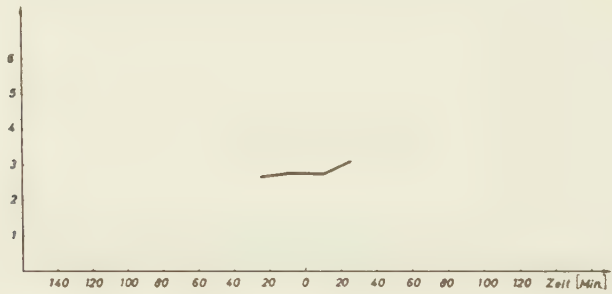


Abb. 24: 20-jährige II Para am 281. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

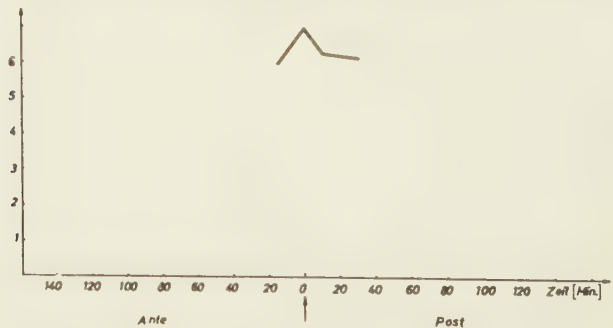


Abb. 26: 21-jährige II Para am 282. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

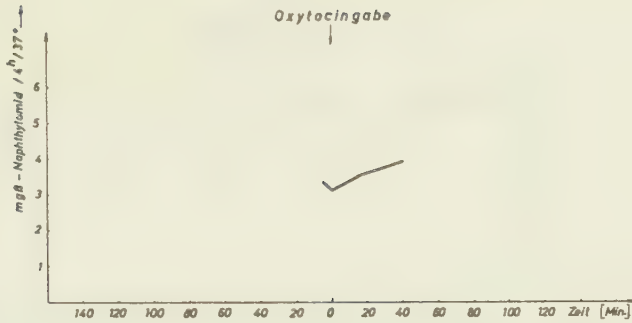


Abb. 27: 24-jährige II Para am 272. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Orastin i.m.

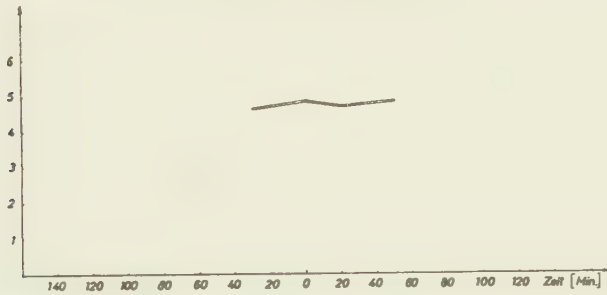


Abb. 28: 25-jährige II Para am 287. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

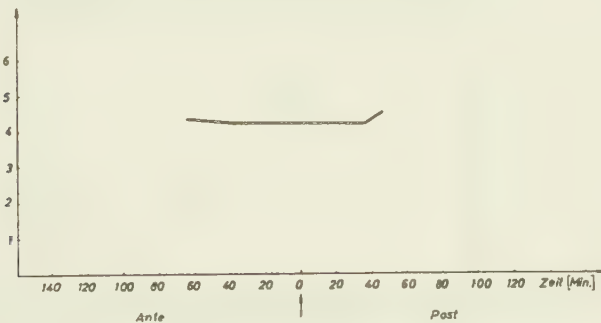


Abb. 29: 29-jährige II Para am 280 Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

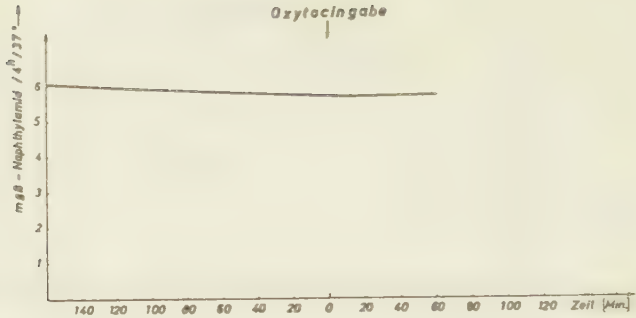


Abb. 30: 29-jährige II Para m 280. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.



Abb. 31: 30-jährige II Para am 275. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Oxytocin i.m.

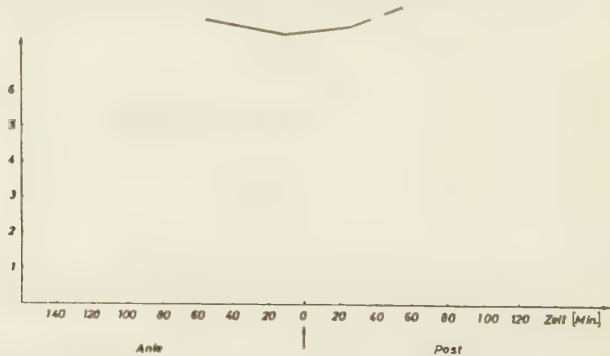


Abb. 32: 36-jährige II Para am 298. Tag post menstruationem.
Einleitung: 6 VE. Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion

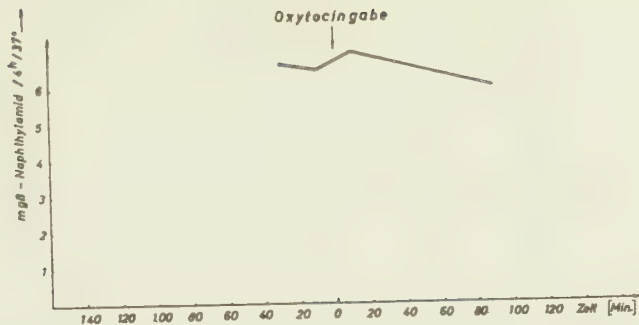


Abb. 33: 35-jährige II Para am 279. Tag post menstruationem.
Injektion von $1/2$ ml Oxytocin.

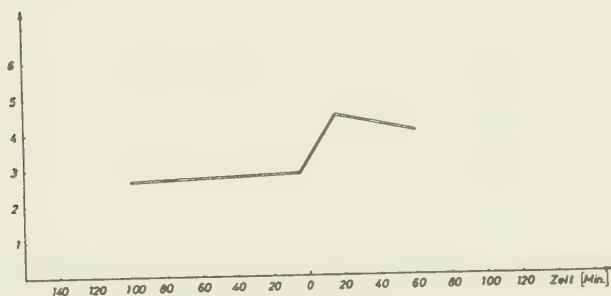


Abb. 34: 22-jährige II Para am 277. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

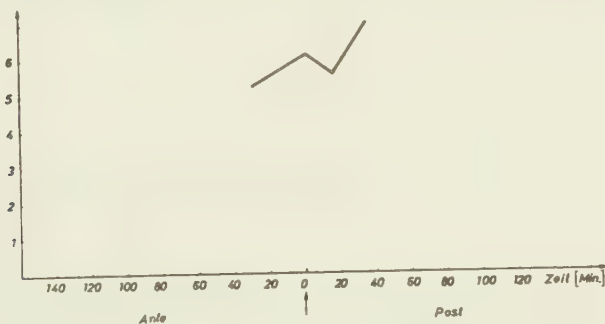


Abb. 35: 25-jährige II Para am 265. Tag post menstruationem.
Injektion von $1/2$ ml Oxytocin i.m.

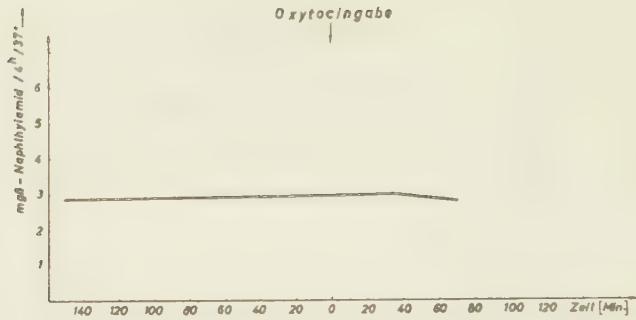


Abb. 36: 23-jährige II Para am 282. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin.

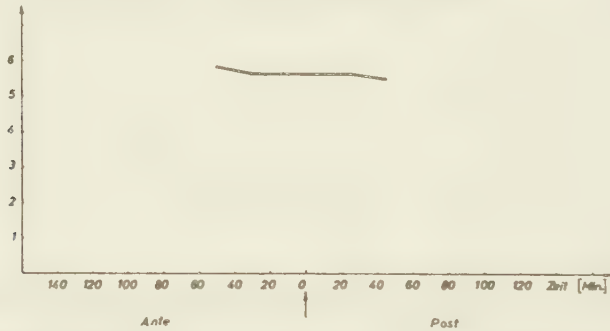


Abb. 37: 27-jährige II Para am 267. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Oxytocin i.m.

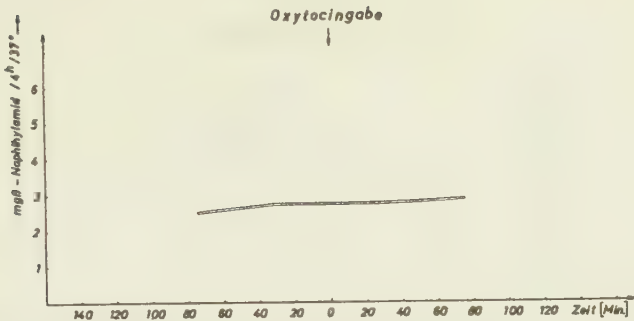


Abb. 38: 33-jährige III Para am 286. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Orastin i.m.

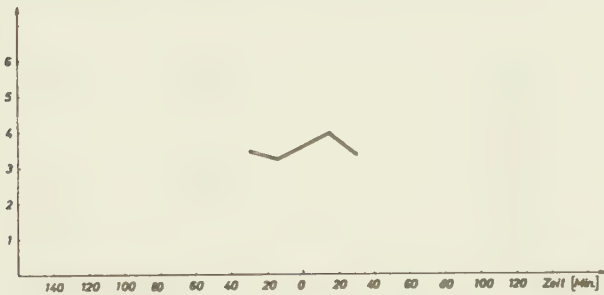


Abb. 39: 27-jährige III Para am 296. Tag post menstruationem.
Einleitung: 4 IE. Syntocinon in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion; 10 Tropfen pro Minute.

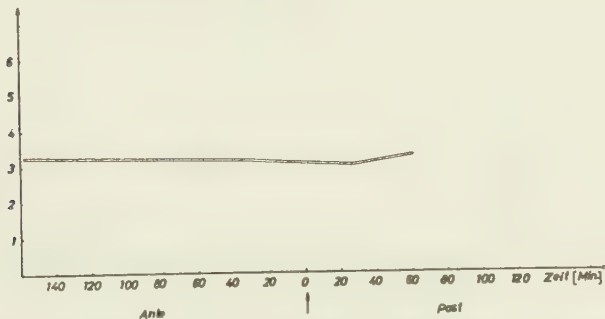


Abb. 40: 31-jährige III Para am 294. Tag post menstruationem.
Einleitung: 9 VE. Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion.

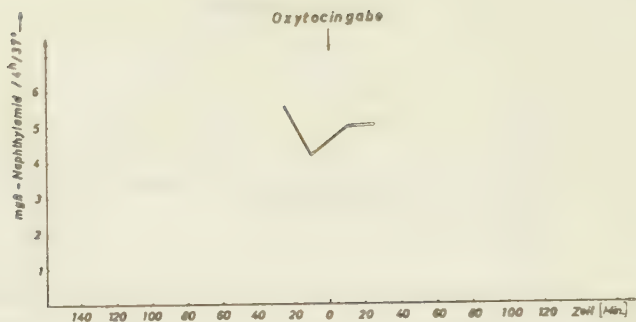


Abb. 41: 20-jährige III Para am 269. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

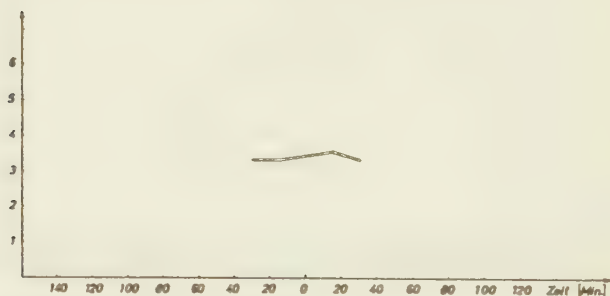


Abb. 42: 27-jährige III Para am 273. Tag post menstruationem.
Injektion von 1/2 ml Oxytocin i.m.

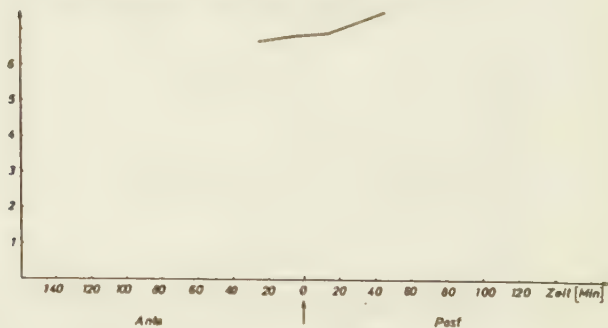


Abb. 43: 31-jährige III Para am 294. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion.

- 43 -

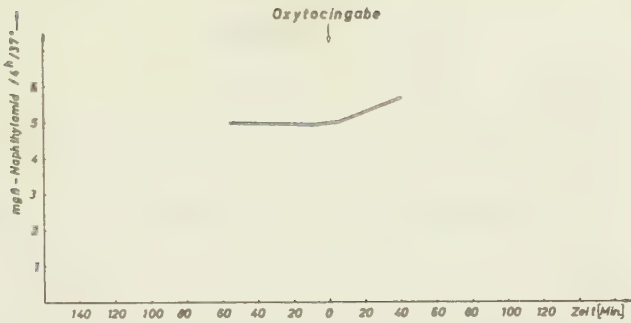


Abb. 44: 24-jährige IV Para am 280. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

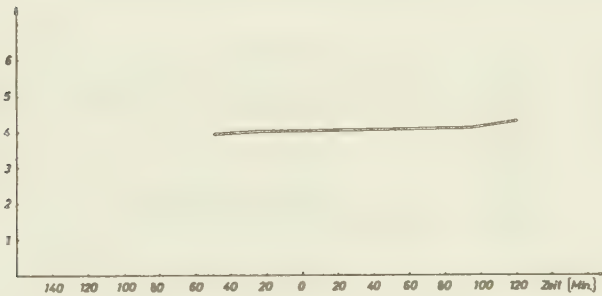


Abb. 45: 39-jährige IV Para am 297. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion.

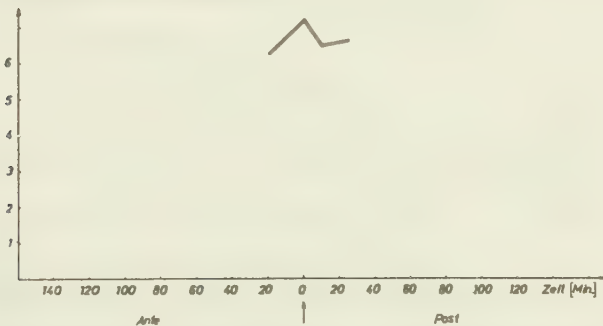


Abb. 46: 22-jährige IV Para am 273. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

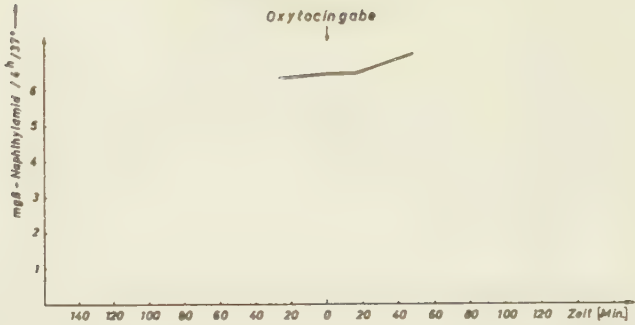


Abb. 47: 22-jährige IV Para am 280. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

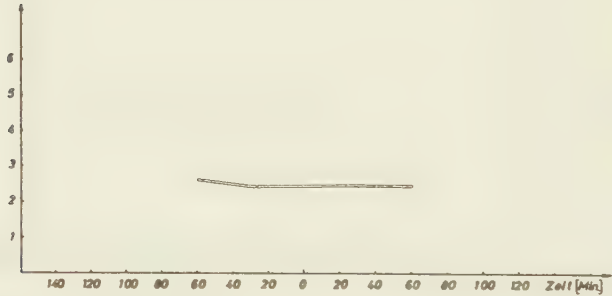


Abb. 48: 21-jährige IV Para am 301. Tag post menstruationem.
Einleitung: 3 ml Oxytocin in 500 ml Glukose.
Dauertropfinfusion.

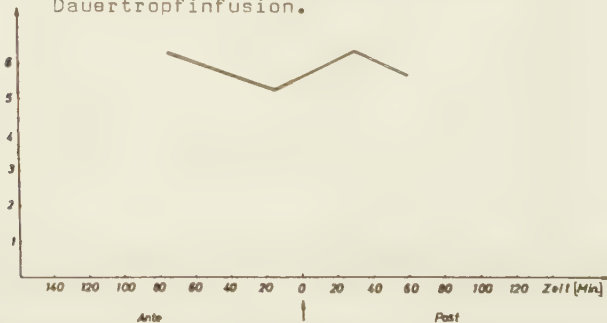


Abb. 49: 26-jährige IV Para am 289. Tag post menstruationem.
Injektion von 1 ml Oxytocin i.m.

Die Beurteilung der Gesamtzahl aller Einzelkurven erlaubt die Feststellung, daß - abgesehen von wenigen Ausnahmen - der absolute Wert der freigesetzten mg β -Naphthylamid im Serum der Gebärenden bei einer Größenordnung zwischen 4-6 mg liegt. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Enzymkonzentration bei Erst- und Mehrgebärenden können dabei nicht beobachtet werden.

Außerordentlich unterschiedlich und daher in ihrer Gesamtheit schwierig zu beurteilen, ist das Verhalten der Serum-Oxytocinase nach Verabreichung des Wehenmittels. In ca. 50 % der Fälle kann nach der Oxytocingabe ein meist vorübergehender Aktivitätsanstieg des Enzyms von durchschnittlich 1 mg β -Naphthylamid pro 100 ml Serum/4h nachgewiesen werden. Alle übrigen Kurven zeigen demgegenüber ein uncharakteristisches, d.h. von der Oxytocingabe unbeeinflusstes Verhalten: Konstantbleiben des Enzymniveau oder Aktivitätsabfall!

Errechnet man unter Berücksichtigung der Gesamtzahl aller untersuchten Fälle das arithmetische Mittel für die Fermentaktivität zu bestimmten Zeiten vor und nach der Wehenmittelgabe, so ergibt sich folgendes Bild: Abb. 50 zeigt eine graphische Gegenüberstellung der Mittelwerte für Serum-Oxytocinase aus insgesamt 196

Einzelbestimmungen mit der Zeit in Minuten vor und nach der Oxytocingabe. Diese übersichtliche Zusammenfassung von 49 Individualfällen in Form ihrer Mittelwerte, bestätigt die bisherigen Beobachtungen:

Der Gehalt der Serum-Oxytocinase im Blut der Gebärenden liegt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zwischen 4-6 mg β -Naphthylamid pro 100 ml Serum/4h. Ein signifikanter Niveauunterschied hinsichtlich der Enzymkonzentration im Blut in Relation zur Oxytocingabe läßt sich jedoch nicht feststellen.

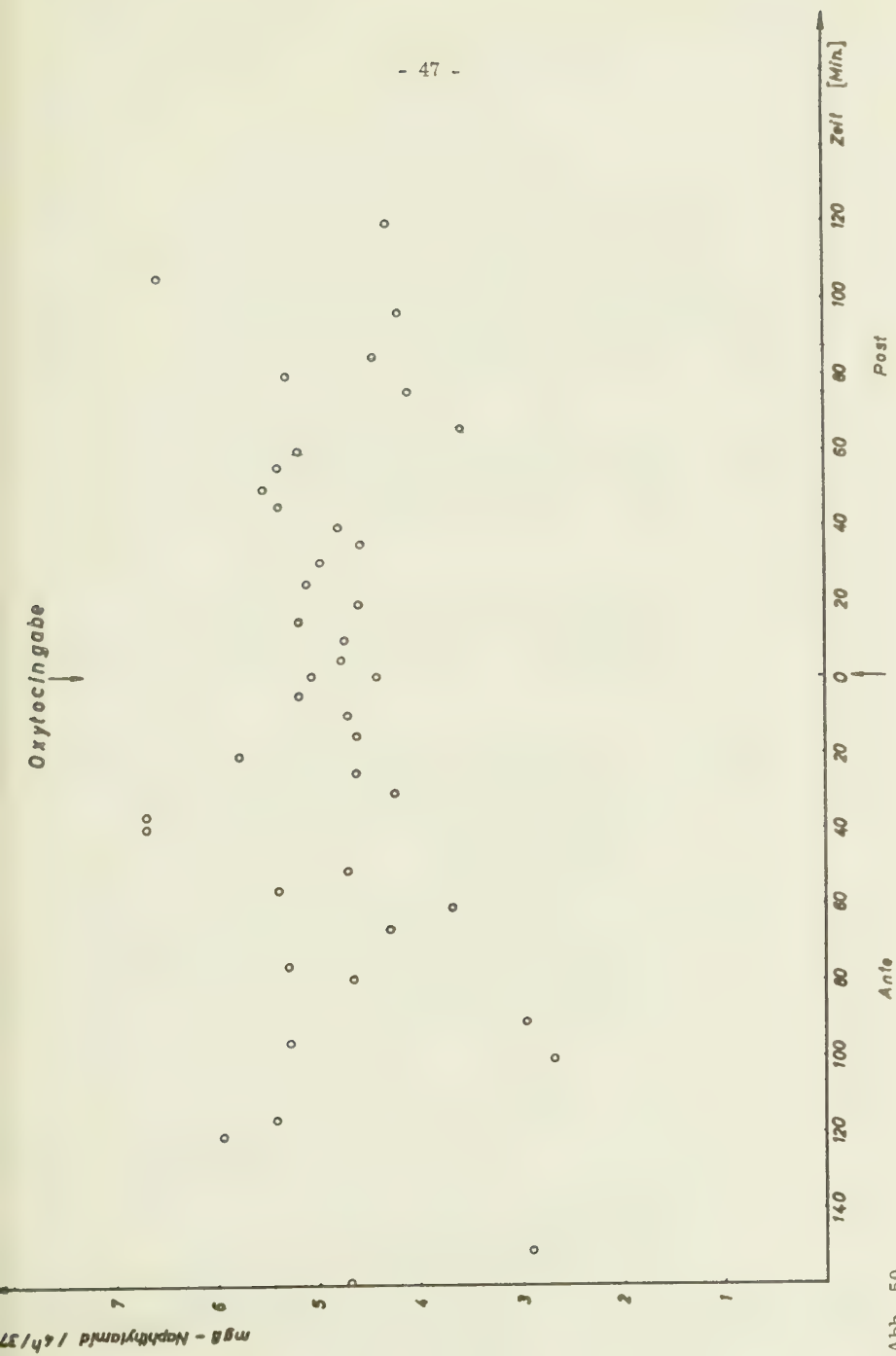


Abb. 50

In den nun folgenden Abbildungen 51-55 erfolgt eine Aufgliederung der in Abb. 50 gegebenen summarischen Zusammenfassung aller Mittelwerte unter folgenden Gesichtspunkten:

Abb. 51: Das Verhalten der Serum-Oxytocinase vor und nach der Oxytociugabe bei Erstgebärenden.

Abb. 52: Das Verhalten der Serum-Oxytocinase vor und nach der Oxytociugabe bei Mehrgebärenden.

Abb. 53: Das Verhalten der Serum-Oxytocinase vor und nach Oxytociugabe bei Gebärenden bis zum 25. Lebensjahr.

Abb. 54: Das Verhalten der Serum-Oxytocinase vor und nach Oxytociugabe bei Gebärenden über dem 25. Lebensjahr.

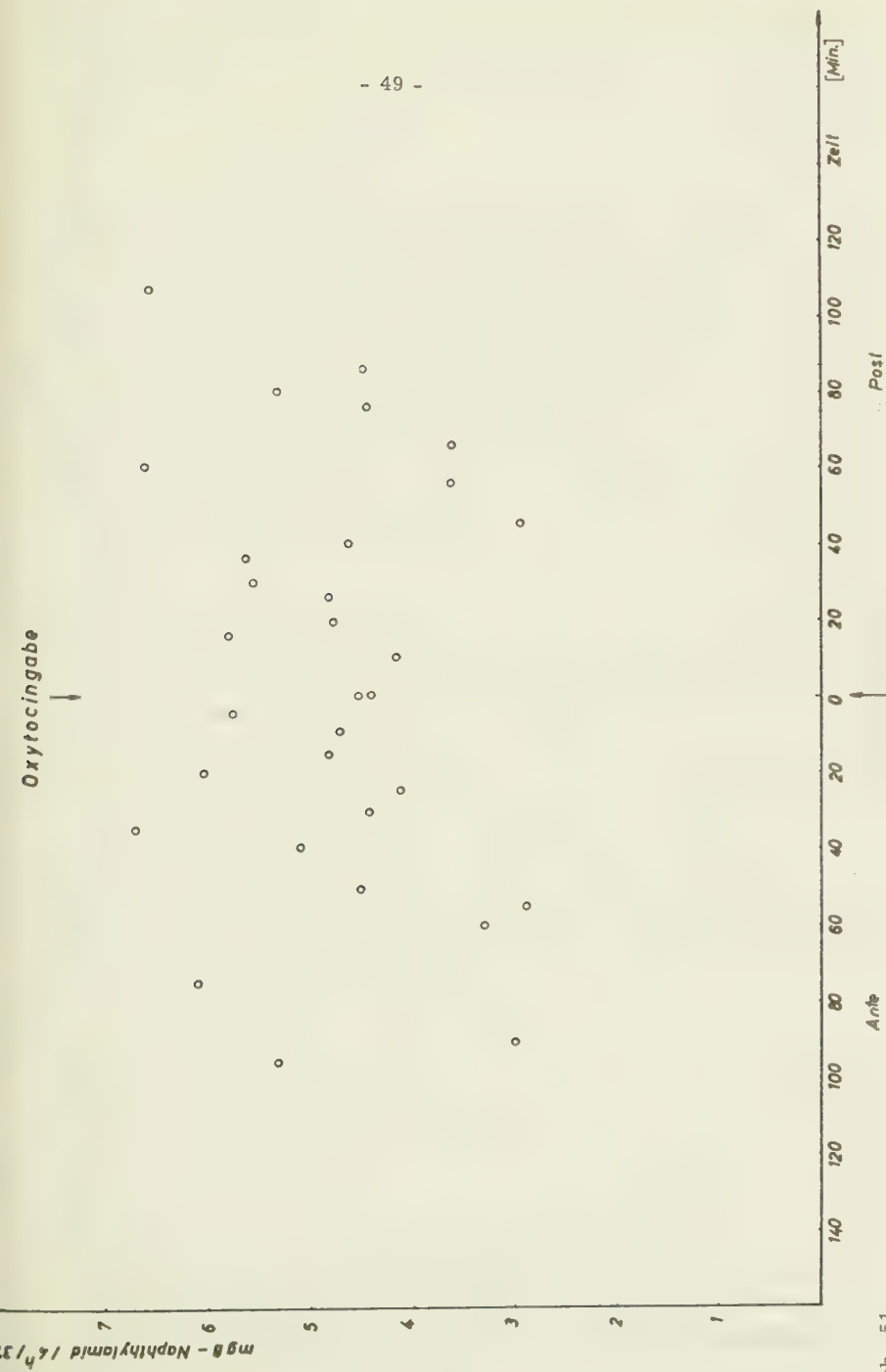


Abb. 51

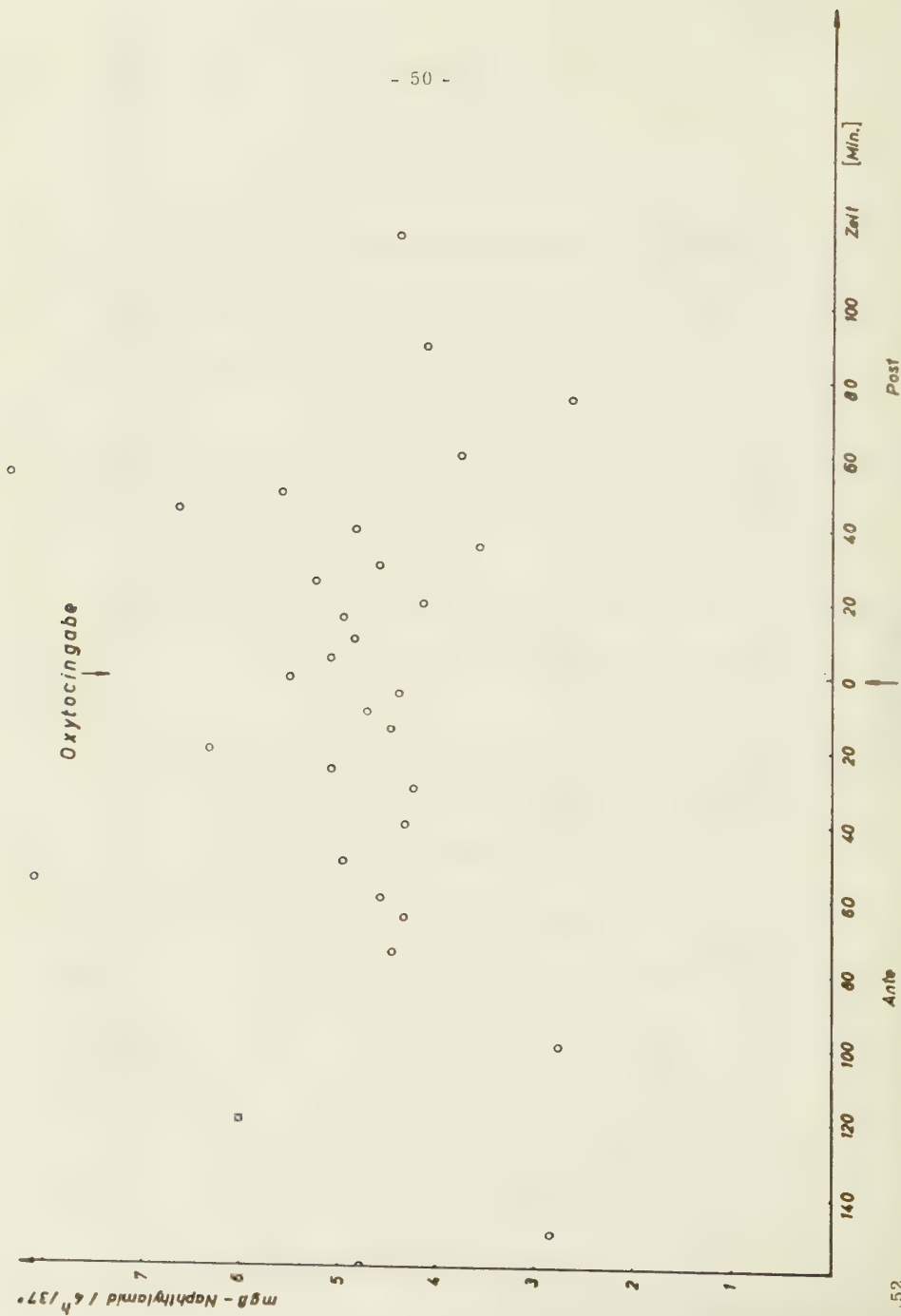


Abb. 51 demonstriert die Mittelwerte der Enzymaktivität bei 23 Erstgebärenden mit insgesamt 92 Einzelbestimmungen. Das Verteilungsmuster der Oxytocinase-Konzentration läßt hier - wie in der vorausgehenden Abbildung - keine Zusammenhänge mit der Oxytocingabe erkennen. Ähnlich ist das Verhalten der Serum-Oxytocinase bei Mehrgebärenden.

Abb. 52 zeigt die Mittelwerte von 26 II.-IV. Paras mit insgesamt 104 Einzelbestimmungen. Vergleichen wir die Verteilung der Fermentaktivität bei Erst- und Mehrgebärenden anhand der graphischen Darstellungen, dann wird deutlich, daß die Durchschnittswerte für die Höhe der Fermentkonzentration auf gleicher Ebene liegen und auch die Streubreite der gefundenen Einzelwerte kaum differiert.

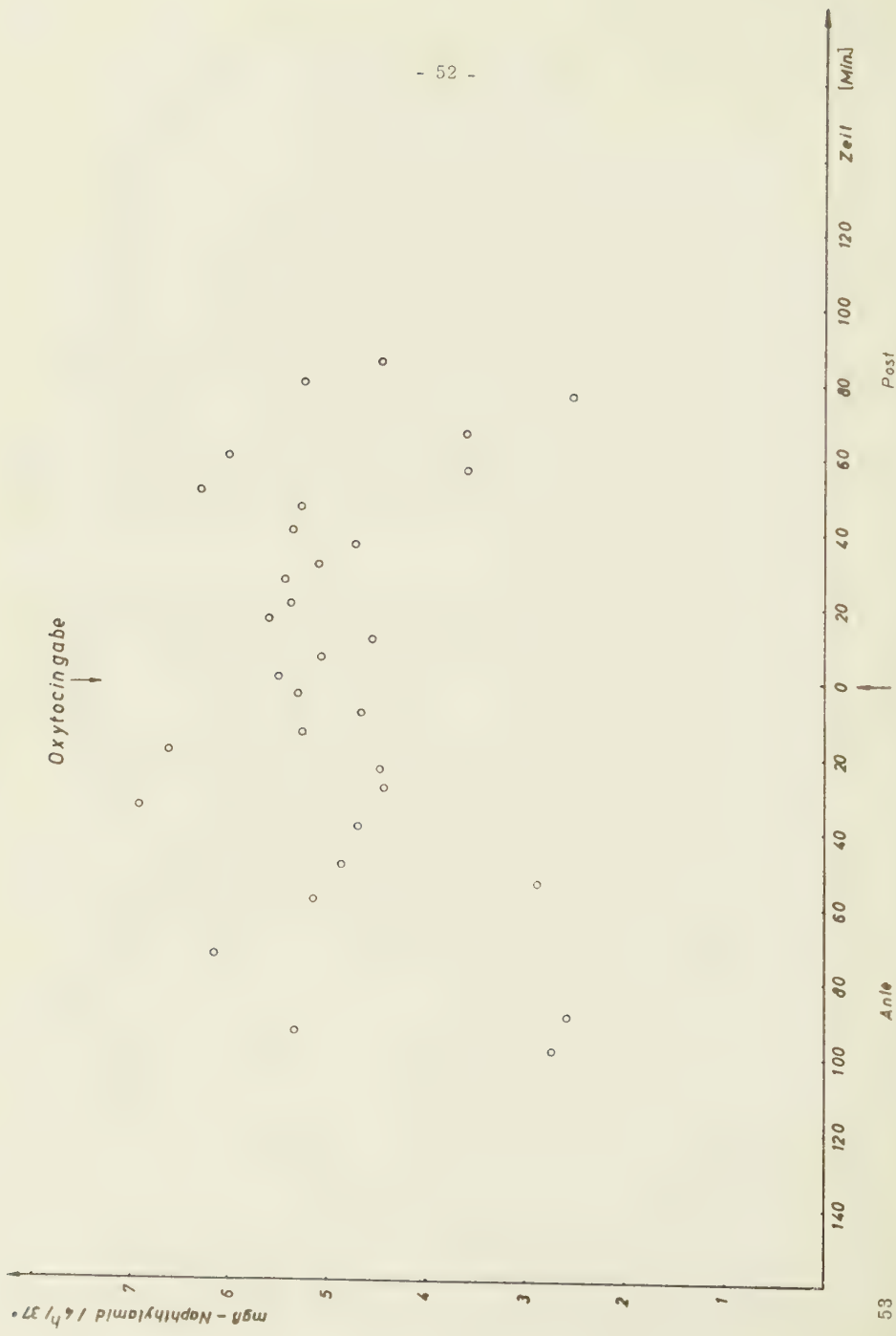


Abb. 53

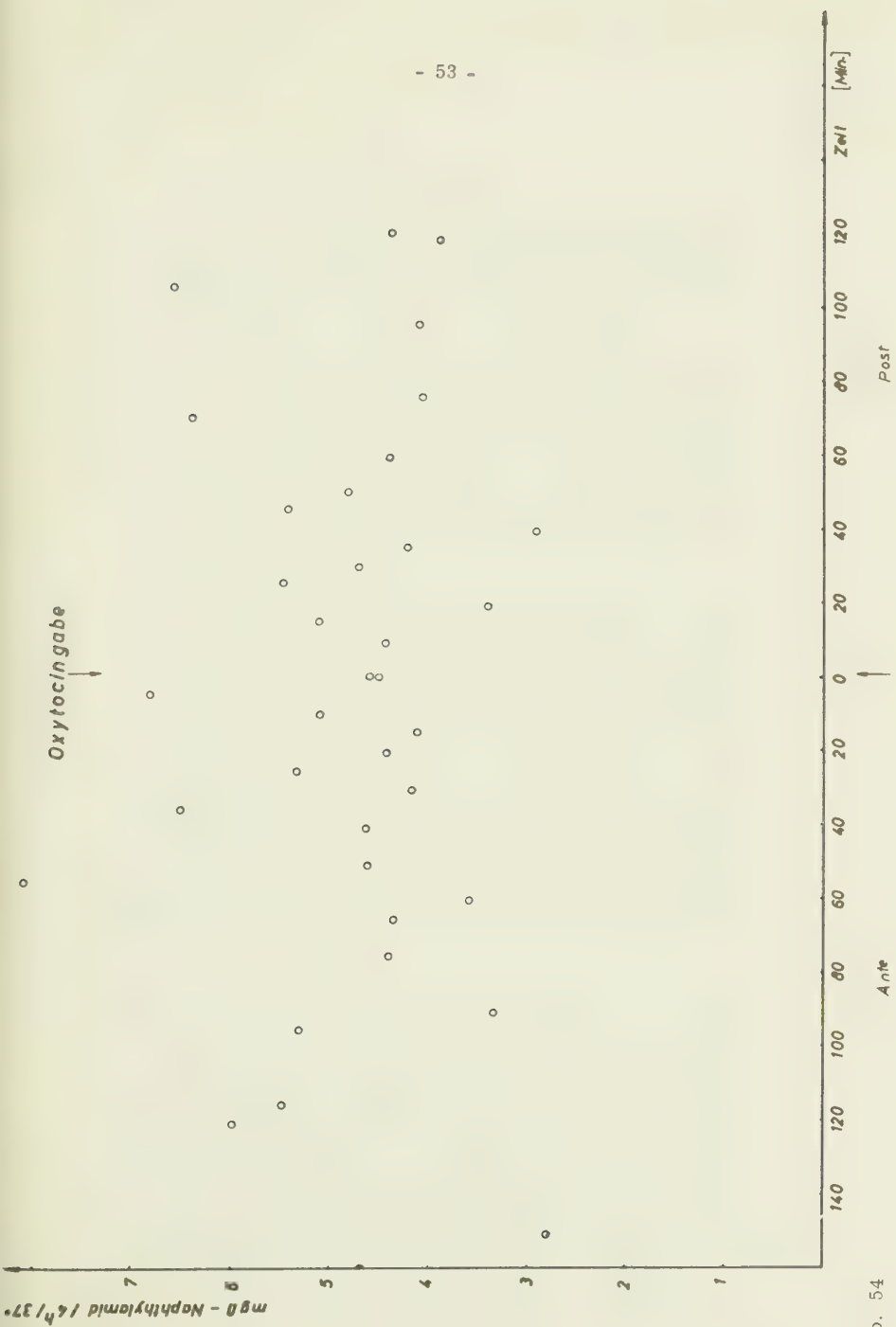


Abb. 54

In den Abbildungen 53 und 54 erfolgt die Aufgliederung der 49 untersuchten Patientinnen in zwei Altersgruppen.

Abb. 53 demonstriert die Serum-Oxytocinase-Aktivität im Blut von 26 Gebärenden bis zur Erreichung des 25. Lebensjahres.

Die vorliegenden Mittelwerte wurden aus 104 Einzelbestimmungen errechnet.

Die in Abbildung 54 aufgezeigten Mittelwerte geben die Enzymaktivität von 23 Patientinnen nach Überschreitung des 25. Lebensjahres wieder. Diese Werte errechnen sich aus 92 Einzelbestimmungen. Auch diese Gegenüberstellung der Serum-Oxytocinase-Aktivität in zeitlicher Relation zur Oxytocingabe zeigt, daß bei beiden Altersgruppen keine Zusammenhänge zwischen den genannten Größen bestehen.

Abb. 55 zeigt andere Verhältnisse als die bisher aufgezeigten und zur Oxytocingabe in Relation gesetzten Aktivitätsbestimmungen. Es handelt sich hier um die Mittelwerte von 12 Patientinnen, bei denen wegen Verdacht auf Übertragung die Geburt durch Oxytocin-Dauertropf eingeleitet wurde.

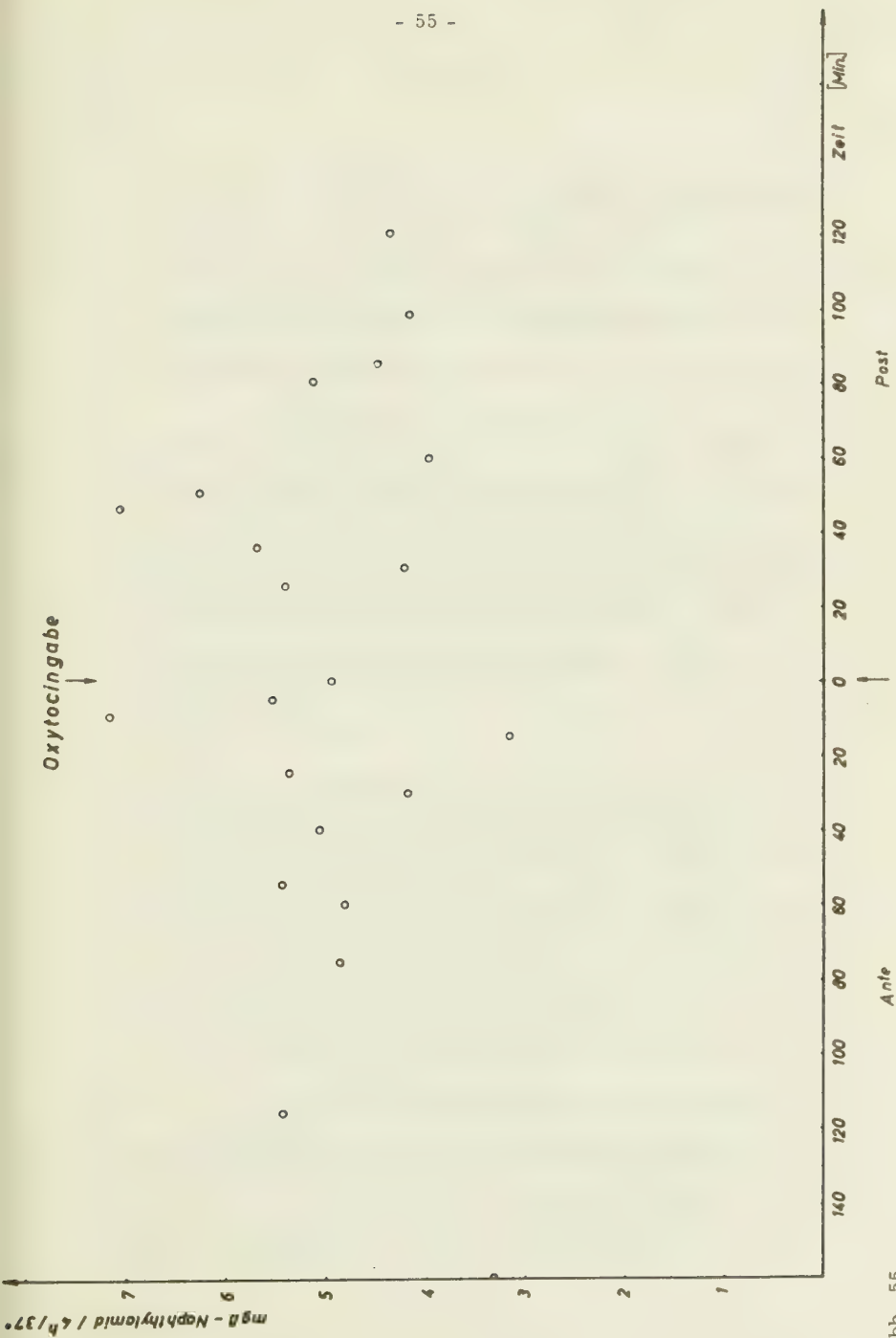


Abb. 55

E) Zusammenfassung

Anhand der Literatur werden zunächst die Erkenntnisse zusammengetragen, die im Verlauf der letzten 30 Jahre über das schwangerschaftsspezifische Enzym 3.4.1.- Serum-Oxytocinase gewonnen wurden.

In diesem Rahmen wird auf Wesen, chemische Eigenschaften, Bestimmungsmethoden und Ursprungsstätte näher eingegangen. Diskutiert wird ferner die Frage weiterer, im Organismus vorkommender anderer Oxytocinabbauender Prinzipie. Besondere Berücksichtigung aber findet die klinische und geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase.

In der vorliegenden Arbeit interessiert die Frage, ob und inwieweit das Puffersystem der Oxytocinase bei bestehender Wehentätigkeit durch zusätzliche Oxytocingaben beeinflusst werden kann. Chemische Aktivitätsbestimmungen bei Gebärenden vor und nach Verabreichung von synthetischem Oxytocin sollen das Verhalten der Serum-Oxytocinase untersuchen.

Von insgesamt 60 untersuchten Fällen konnten die Untersuchungsergebnisse von 49 individuellen Patientenkurven verwertet werden:

Jeder Gebärenden wurden in zeitlich unterschiedlichen

großem Abstand jeweils zweimal vor und zweimal nach der Oxytocingabe Blut entnommen. Die Bestimmung der Serum-Oxytocinase-Aktivität erfolgte chemisch mit Hilfe der Substratspaltung von l-Cystin-bis-para-Naphtylamid.

In 49 Einzelkurven werden alle, der Arbeit zugrunde liegenden Fälle graphisch dargestellt. 50 % der Individualkurven zeigen nach der Oxytocingabe einen meist passageren Aktivitätsanstieg von durchschnittlich 1 mg β -Naphtylamid pro 100 ml Serum/4h, die übrigen Kurven ein von der Oxytocingabe unbeeinflusstes Verhalten. Konstant bleiben das Enzymniveau oder Aktivitätsabfall.

Das Zusammenlegen der insgesamt 196 Einzelbestimmungen durch Errechnung der Mittelwerte zeigt, daß sich der in 50 % der Fälle beobachtete Aktivitätsanstieg "statistisch" wieder ausgleicht. Auch die weitere Aufgliederung nach Geburtenzahl und Lebensalter der Patientinnen läßt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Verhalten der Serum-Oxytocinase und der Oxytocingabe erkennen. In Ergänzung dieser Untersuchungen wird das Verteilungsmuster der Fermentaktivität bei 12 Patientinnen domonstriert, bei denen die Geburt durch einen Oxytocin-Dauertropf

eingeleitet wurde. Hier kann ein plötzlicher, in seiner Größenordnung ungewohnter Aktivitätsanstieg beobachtet werden.

Nach maximal 60 Minuten aber normalisieren sich die Werte für eine Oxytocinase-Aktivität und zeigen in Korrelation zu den bisherigen Ergebnissen ein einheitliches Niveau.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sprechen für unsere frühere Annahme: Die hohe Oxytocinase-Konzentration am Ende der Tragzeit stellt ein Puffersystem dar, auf das eine einmalige Oxytocin-gabe keinen, oder einen nur sehr flüchtigen Einfluß hat. Die Dauertropfinfusion mit Oxytocin aber bedeutet eine gröbere Störung im sonst ausgeglichenen Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt. Hierdurch wird - zumindest vorübergehend - auch das Puffersystem der Oxytocinase beeinflusst.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) BERNHARD, J.: Die Serumoxytocinase-Aktivität im Blut
und in der Plazenta am Ende der Tragzeit.
z.Zt. i.Druck
- 2) BERNHARD, J. und SEMM, K.: Serum-l-Cystin-Aminopeptidase-
Aktivität und Schwangerschaftsgestosen.
Zbl. Gynäk. 86 (1964), 1691
- 3) CARBALLO, M.A. und MENDEZ-BAUER, C.J.: Origin placentario
de la Oxytocina
Seg. Congr.Urug. de Ginetolog. 2 (1957),308
- 4) DALE, H.H. and LAIDLAW, P.P.: J.of Pharmacol. 4 (1912),
75
- 5) FEKETE, K.: Beiträge zur Physiologie der Gravidität
Endokrinologie 7 (1930), 364
- 6) FEKETE, K.: Gibt es während der Schwangerschaft ein
aktives Hypophysenhinterlappenhormon im
Blut?
Endokrinologie 10 (1932), 16
- 7) FRIED, R. und WÜST, L.: Über ein Oxytocin-abbauendes
Ferment aus Schweineovarien.
Naturwiss. 41 (1954), 238

- 8) GULLAND, J.M. and MACRAE, T.F.: The Oxytocic Hormone of the posterior Lobe of the Pituitary Gland - The Action of Preparation of animal proteolytic Enzymes and some Observation on the Nature of this Hormone.
Biochem. J. 27 (1933), 1383
- 9) GULLAND, J.M. and MACRAE, T.G.: Oxytocin Hormone and Yeast proteolytic Enzymes.
Biochem. J. 27 (1933), 1237
- 10) JONES, A.M. and SCHLAPP, W.: Action and Fate of Pituitary Extracts.
J. Physiol. 87 (1936), 144
- 10a) JUNG, H.: Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins.
Arch. Gynäk. 190 (1957), 194
- 11) LARSON, E.: The Effect of Tissue Enzymes on posterior Pituitary Gland.
J. Pharm.Amer. 57 (1936), 132
- 12) LARSON, E.: Tolerance and Fate of the Pressor Principle of Posterior Pituitary Extract in anaesthetized Animals.
J. Pharm. Amer. 62 (1938), 347
- 13) MIURA, Y.: Über den Gehalt der Cerebrospinalflüssigkeit im Hypophysenhinterlappensekret.
Arch. ges. Physiol. CCVI (1925), 76
- 14) MÜLLER-HARTBURG, W., NESVADBA, H. und TUPPY, H.: Die Anwendung einer chemischen Methode zur Bestimmung des Oxytocinasespiegels im Schwangersenserum.
Arch.Gynäk. 191 (1959), 442

- 15) PAGE, E.W.: The value of Plasma Pitocinase Determination in Obstetrics.
Amer. J.Obstet.Gynob. 52 (1946), 1014
- 16) PAGE, E.W.: A Blood Test for estimating the Week of Pregnancy.
Science 105 (1947), 292
- 17) SEMM, K.: Die Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase.
Arch. Gynäk. 191 (1958), 57
- 18) SEMM, K.: Die Standardisierung von Hypophysenhinterlappen-Extrakten am isolierten Rattenuterus.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 220 (1953), 477
- 19) SEMM, K.: Der Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt unter besonderer Berücksichtigung des Wehenproblems.
Habil.-Schrift München 1958
- 20) SEMM, K.: Die geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase.
Bibl.Gynaec. 20 (Basel) (1958), 171
- 21) SEMM, K.: Das Wehenproblem mit besonderer Berücksichtigung des Oxytocin-Oxytocinase-Haushaltes.
Zschr. Geburtsh.Gynäk., Beilageheft, 154 (1960)
- 22) SEMM, K.: Der Abbau von synthetischem Oxytocin.
Naturwiss. 44 (1957), 424
- 23) SEMM, K. und BERNHARD, J.: Zur Diagnostik des placentaren Stoffwechsels durch die Serum-Oxytocinase-Bestimmung im mütterlichen Blut.
Arch.Gynäk. 199 (1963), 271

- 24) SEMM, K. und BERNHARD, J.: Steigerung des mütterlichen Serum-Oxytocinase-Spiegels durch Gestagenverabreichung bei Abortus imminens. Geburtsh.u.Frauenheilk. 24 (1964), 980
- 25) SEMM, K. und WAIDL, E.: Histochemische Untersuchungen über die Serum-Oxytocinase-Bildung im menschlichen Trophoblasten. Zschr. Geburtsh.Gynäk. 158 (1962), 165
- 26) SEMM, K. und WIENDL, H.J.: Über Oxytocin-inaktivierende Gewebeextrakte. Zbl. Gynäk. 84 (1962), 1669
- 27) SMITH, E.L., SUMNES, J.B. and MYRBÄCK, K.: The Enzymes. Vol. 1/II, p.739, New York 1951
- 28) STOKLASKA, E. und WINTERSBERGER, E.: Zum Wirkungsmechanismus des Oxytocin und Vasopressinabbaues durch Schwangerenserum. Arch.exp.Path.Pharmakol. 236 (1959), 358
- 29) TRENDLENBURG, P.: Auswertung von Hypophysenhinterlappen-Präparaten am Uterus des Schafes. Arch. exp.Path.u.Pharmakol. 138 (19),301
- 30) TUPPY, H.: The Amino-Acid Sequence in Oxytocin. Biochim.biophys.Acta (Amst.) 11 (1953), 449
- 31) TUPPY, H. und NESVADBA, H.: Über Aminopeptidaseaktivität des Schwangerensерums und ihre Beziehung zu deren Vermögen, Oxytocin zu inaktivieren. Mh.Chem. 88 (1957), 977
- 32) TUPPY, H. und WINTERSBERGER, E.: Reinigung und Eigenschaften der Serumoxytocinase. Mh.Chem. 91 (1960), 1001.

- 33) TUPPY, H. und WINTERSBERGER, E.: Reinigung und Eigenschaften der Serumoxytocinase.
Mh.f.Chem. 91 (1960), 1001
- 34) TUPPY, H., WIESBAUER, U. und WINTERSBERGER, E.: Aminosäure-p-nitroanalide als Substrate für Amino-peptidasen und andere proteolytische Fermente.
Hoppe Seyler's Z. Physiol.Chem. 324 (1962), 278
- 35) VIGNEAUD, V. du, und NADAL, R.: J.Amer.Chem.Soc. 76 (1954), 3115
- 36) WIENDL, H.: Über Oxytocin-inaktivierende Gewebsextrakte.
Dissertation, München 1962
- 37) WINTERSBERGER, E., TUPPY, H. und STOKLASKA, E.: Über ein competitives Substrat der Oxytocinase.
Mh.f.Chem. 91 (1960), 577
- 38) WINTERSBERGER, E. und TUPPY, H.: Zonen-Elektrophorese von Amino-peptidasen in Stärkegel.
Mh.f.Chem. 91 (1960), 406
- 39) WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: Über die Histamin-zerstörende Fähigkeit des Schwangerenblutes.
Arch.Gynäk. 170 (1940), 82
- 40) WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: Über die Oxytocin-abbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes.
Arch.Gynäk. 172 (1942), 448
- 41) WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: Zur Kenntnis des Histaminstoffwechsels während der Schwangerschaft.
Arch.Gynäk. 172 (1942), 448
- 42) WERLE, E., HEVELKE, A. und BUTHMANN, K.: Zur Kenntnis des Oxytocin-abbauenden Prinzips des Blutes.
Biochem. Z. 309 (1941), 270

- 43) WERLE, E. und SEMM, K.: Über die Oxytocinase des Schwangerenblutes.
Arch.Gynäk. 187 (1956), 449
- 44) WERLE, E. und SEMM, K.: Methode zur Schwangerschaftsdiagnose mit Bestimmung des Alters der Frucht.
Arch.Gynäk. 187 (1955), 106
- 45) WERLE, E. und SEMM, K.: Aktivitätsbestimmung der Serumoxytocinase als Schwangerschaftsnachweis.
Klin. Wschr. 29 (1951), 544
- 46) WERLE, E., SEMM, K. und ENZENBACH, R.: Über die Oxytocinase des Schwangerenblutes und der Erythrozyten.
Arch.Gynäk. 177 (1950), 211

An dieser Stelle möchte ich meinen sehr verehrten Lehrern an der Münchner Universität meinen aufrichtigen Dank ausdrücken.

Herrn Prof. Dr. R. FIKENTSCHER bin ich zu Dank verpflichtet, daß ich der von ihm geleiteten Klinik das notwendige Material entnehmen konnte und im Labor der Klinik meine Versuche durchführen durfte.

Herrn Prof. Dr. K. SEMM danke ich für die freundliche Überlassung der Arbeit sowie für seine Unterstützung bei der Bearbeitung. Ebenso danke ich Herrn Dr. J. BERNHARD für seine Bemühungen.

L e b e n s l a u f

Am 11.7.1940 wurde ich, Mina Hedayati, als zweites von drei Kindern des Bankangestellten Mehraban Hedayati und seiner Ehefrau Ruhangiz Hedayati, geb. Haghpajuh in Teheran geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1946 bis 1952 in Teheran, wo ich im gleichen Jahr in die Oberschule eintrat. 1958 legte ich in der Anuschirawan-Dadgar Oberschule mein Abitur ab.

Im Sommersemester 1959 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Das Vorphysikum legte ich 1960, das Physikum 1963 ab. Die klinischen Semester bis zum Staatsexamen im Februar 1965 absolvierte ich ebenfalls in München.

